



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

Vitamina D y enfermedades cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico



Vitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus

Mario García-Carrasco^{a,b,*} y Jose Luis Romero-Galvez^c

^a Departamento de Inmunología y Reumatología, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

^b Unidad de Investigación de Enfermedad Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional #36, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México

^c Servicio de Alergología e Inmunología, Hospital Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, México

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en donde participan factores genéticos, ambientales e inmunológicos, puede afectar a: articulaciones, riñones, piel, sistema nervioso y sistema cardiovascular. Las pacientes presentan un alto riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura, siendo la aterosclerosis la enfermedad cardíaca más frecuente¹⁻³. Se han identificado manifestaciones como miocarditis, valvulopatías, trombosis, vasculitis y aterosclerosis acelerada⁴. Incluso, hemos reportado que un gran porcentaje de pacientes con LES presentan enfermedad estructural o funcional cardíaca⁵. Los factores de riesgo cardiovasculares han sido ampliamente estudiados en las pacientes con LES, en quienes la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes mellitus no explican en su totalidad el desarrollo acelerado de enfermedad cardiovascular^{1,5}, por lo que es importante considerar a los llamados factores no tradicionales, o relacionados con la enfermedad: tiempo de evolución, edad al diagnóstico, actividad de la enfermedad, dosis de corticoesteroides y presencia de anticuerpos antifosfolípidos^{1,6}. Dentro de los factores de riesgo no clásicos para el desarrollo de la aterosclerosis, se ha propuesto la deficiencia de vitamina D en pacientes con LES^{7,8}; sin embargo, varios estudios no han demostrado esta asociación^{9,10}.

La vitamina D es una hormona con un papel inmunorregulador, que induce la mejoría de la fagocitosis, la disminución de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase II DR en las células dendríticas, así como la inducción a la madurez de la célula natural killer y de células T CD4⁺CD25⁺FOXP3 capaces de mediar la tolerancia inmune, disminuyendo el desarrollo de trastornos autoinmunes¹¹. Estos hallazgos se respaldan en diversos estudios *in vitro*, donde las bajas concentraciones séricas de vitamina D se han relacionado con la disminución en la expresión de las citocinas proinflamatorias del tipo Th17 y Th1, y el incremento en la expresión de citocinas del tipo Th2 y T reguladoras¹²⁻¹⁴. Algunos

de estos estudios sugieren que suplementos con vitamina D pueden prevenir el daño endotelial producido por las redes extracelulares de los neutrófilos¹⁵, a través de la disminución en IFN- α y la inhibición de la activación de células presentadoras de antígeno^{16,17}; además, se ha observado que esta vitamina puede disminuir la expresión de ARN mensajero de IL-6 e IL-10 e incrementar la expresión de TGF- β y el porcentaje de linfocitos T reguladores¹⁸. También se ha observado que la suplementación de vitamina D disminuye la expresión de los linfocitos Th1, Th17 y células B con disminución en la producción de auto-anticuerpos contra ADN celular^{19,20}.

Actualmente existe controversia si la deficiencia de vitamina D realmente contribuye al desarrollo de aterosclerosis en pacientes con LES, y si la suplementación con dicha vitamina puede disminuir el riesgo cardiovascular en estas pacientes. Nuestro grupo ha reportado que las pacientes con LES presentan una alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D respecto a población sana²¹. Las causas de deficiencia de vitamina D se relacionan con la falta de exposición a la luz solar y el uso de filtros solares como parte del tratamiento de la fotosensibilidad de las pacientes con esta enfermedad, así como el antecedente de enfermedad renal crónica y el uso crónico de corticoesteroides, anticonvulsivantes y antimaláricos^{8,9}, siendo la nefritis lúpica²² y las dosis acumuladas de corticoesteroides^{23,24}, los factores más importantes.

Respecto a la actividad de la enfermedad en las pacientes con LES y su posible relación con los niveles séricos de vitamina D, de igual manera, ha sido controvertida. Chen S. et al., demostraron que la suplementación de vitamina D puede modular la producción de citocinas proinflamatorias y reducir los puntajes de SLEDAI²⁰, esta relación entre vitamina D y actividad de la enfermedad ha sido corroborada por otros estudios^{12,25,26}. Por otra parte, Sahebari M et al., no encontraron dicha relación²³.

En relación a la suplementación con vitamina D, se ha observado que puede ser útil la administración de estos suplementos en aquellas personas que presentan factores de riesgo cardiovasculares, debido a que existe evidencia de una posible asociación de deficiencia de vitamina D y aterosclerosis subclínica²⁷. La deficiencia de esta vitamina se ha relacionado con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgc30591@yahoo.com (M. García-Carrasco).

hiperlipidemia, resistencia a la insulina, alteraciones en el flujo sanguíneo y rigidez de las arterias^{28,29}. En los pacientes con LES, existe una relación de las afecciones cardiovasculares con factores de riesgo tales como: mayor actividad de la enfermedad, efectos colaterales de los medicamentos inmunosupresores y obesidad³⁰. Además, diversos estudios muestran que la deficiencia de vitamina D está relacionada con mayor expresión de alteraciones metabólicas como hiperlipidemia y resistencia a la insulina, pero no con aterosclerosis subclínica o afecciones cardiovasculares en los pacientes con LES^{31,32}.

Con relación a las dosis suplementarias de vitamina D, las concentraciones de 4.000 UI diarias o 25.000 UI mensuales, no disminuyen las citocinas pro-inflamatorias como el interferón gamma³³, la actividad de la enfermedad, ni las afecciones cardiovasculares en personas con LES. Otros estudios que emplearon dosis de 300.000 UI en bolo seguidas por 50.000 UI mensuales administradas durante un año, tampoco mostraron modificaciones francas en la actividad de la enfermedad^{34,35}; sin embargo, estas dosis presentan adecuado margen de seguridad, y logran incrementar linfocitos T reguladores y disminuir la respuesta inmune celular pro-inflamatoria de tipo Th1 y Th17³⁶. Abou-Raya et al., demostraron que pacientes con LES y deficiencia de vitamina D, posterior a la suplementación, presentaron una disminución de las citocinas pro-inflamatorias y mejoría de los marcadores hemostáticos³⁷.

Aunque no se conoce cuál es la dosis y el tiempo adecuado de administración de la vitamina D, las dosis sostenidas de esta para alcanzar una concentración de 32 ng/ml, pueden mejorar el flujo vascular³⁸, disminuir la apoptosis del endotelio vascular y la actividad de los neutrófilos en los pacientes con LES¹⁵. Lertratanakul A et al., encontraron una relación de deficiencia de vitamina D con hipertensión arterial, hiperlipidemia y aumento de proteína C reactiva. No encontraron que esta deficiencia fuese un factor independiente en la incidencia de eventos cardiovasculares; por otra parte, se encontró asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D, y mayor riesgo cardiovascular cuando se analizó con la concentración sucesiva en los grupos con mayores concentraciones séricas de vitamina D, por lo tanto, a mayor concentración, menor es el riesgo cardiovascular³⁹. Skaaby T et al., encontraron un riesgo relativo de 0,95 por cada 10 nmol/l más alto en la concentración de vitamina D para la disminución de triglicéridos, hiperlipidemia y síndrome metabólico, pero no presentó relación con la incidencia de infarto de miocardio o ictus cerebral⁴⁰. Ante la evidencia respecto a la asociación de vitamina D con riesgo cardiovascular en las pacientes con LES, pueden concluirse algunos puntos importantes: 1) Es probable que la deficiencia de vitamina D en pacientes con LES se encuentre relacionada con mayor actividad de la enfermedad; 2) Las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con LES se encuentran relacionadas con la gravedad de la enfermedad, con los efectos colaterales de los fármacos inmunosupresores y con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos; 3) La deficiencia de vitamina D en pacientes con LES parece tener más relación con alteraciones metabólicas que con la enfermedad cardiovascular *per se*; 4) Es probable que mantener concentraciones séricas óptimas de vitamina D en pacientes con LES puedan ser protectoras para el riesgo cardiovascular; y 5) En la actualidad, es razonable administrar dosis suplementarias de vitamina D a aquellos pacientes con deficiencia de esta vitamina y/o con factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Frostegard J. Prediction and management of cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:247-53.
2. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:77-95.
3. Escárcega RO, García-Carrasco M, Jara LJ, Cervera R. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Perspectives towards decreasing cardiovascular morbidity and mortality. *Lupus*. 2009;18:383-6.
4. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21:81-98.
5. García-Carrasco M, Escárcega RO, Pérez-Terrón J, Ramírez A, Muñoz-Guarneros M, Beltrán A, et al. Lack of subclinical myocardial ischaemia in Mexican patients with systemic lupus erythematosus without traditional risk factors for coronary artery disease. *Lupus*. 2007;4:298-301.
6. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Ho P, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatology (Oxford)*. 2012;51:544-51.
7. Cheraghi N, Dai H, Raghuvver G. Vitamin D deficiency is associated with atherosclerosis-promoting risk factor clustering but not vascular damage in children. *Med Sci Monit*. 2012;18:687-92.
8. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, Miller ER, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207:585-90.
9. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH, et al. Levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:644-52.
10. Sachs MC, Brunzell JD, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, et al. Circulating vitamin D metabolites and subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:2423-9.
11. García-Carrasco M, Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin*. 2015;11:333-4.
12. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:184-91.
13. Handono K, Marisa D, Kalim H. Association between the low levels of vitamin D and Treg function in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Med Indones*. 2013;45:26-31.
14. Vinh Quoc Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2012;31:1423-35.
15. Handono K, Sidarta YO, Pradana BA, Nugroho RA, Hartono IA, Kalim H, et al. Vitamin D prevents endothelial damage induced by increased neutrophil extracellular traps formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones*. 2014;46:189-98.
16. Lerman M, Burnham J, Behrens E. 1,25 dihydroxyvitamin D3 limits monocyte maturation in lupus sera. *Lupus*. 2011;20:749-53.
17. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010;5:e9193.
18. Lavi Arab F, Rastin M, Faraji F, Zamani Taghizadeh Rabe S, Tabasi N, Khazaei M, et al. Assessment of 1,25-dihydroxyvitamin D3 effects on Treg cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37:12-8.
19. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R221.
20. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179:1634-47.
21. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Soto-Santillán P, Jiménez-Herrera EA, Robles-Sánchez V, et al. Vitamin D Insufficiency and deficiency in Mexican patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and relationship with disease activity. *Reumatol Clin*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.02.013>, pii: S1699-258X(16)00046-2.
22. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Anghthararak S, Cheewasat P, Manadee N, et al. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33:1461-7.
23. Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Correlation between serum 25(OH)D values and lupus disease activity: An original article and a systematic review with meta-analysis focusing on serum VitD confounders. *Lupus*. 2014;23:1164-77.
24. Chaiamnuay S, Chailurkit LO, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P, Laohajaroensombat S, Chaiamnuay P. Current daily glucocorticoid use and serum creatinine levels are associated with lower 25(OH) vitamin D levels in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013;19:121-5.
25. Mandal M, Tripathy R, Panda AK, Pattanaik SS, Dakua S, Pradhan AK, et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: Association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R49.
26. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e55275.
27. Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, Janech MG, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci*. 2012;344:268-73.
28. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Portel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:155-63.

29. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Ho P, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:544–51.
30. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, Dunlop DD, Langman CB, Price H, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1387–95.
31. Jung JY, Koh BR, Bae CB, Kim HA, Suh CH. Carotid subclinical atherosclerosis is associated with disease activity but not vitamin D in Korean systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:1517–22.
32. Kiani AN, Fang H, Magder LS, Petri M. Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2071–6.
33. Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, Massarotti EM, Mackay MC, Koumpouras F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D3 on the interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1848–57.
34. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, Zanola A, Piva N, Cutolo M, et al. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:499–506.
35. Peracchi OA, Terreri MT, Munekata RV, Len CA, Sarni RO, Lazaretti-Castro M, et al. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47:721–6.
36. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, Zanola A, Dall'Ara F, Pizzorni C, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*. 2015;24:490–8.
37. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2013;40:265–72.
38. Kamen DL, Oates JC. A pilot study to determine if vitamin D repletion improves endothelial function in lupus patients. *Am J Med Sci*. 2015;350:302–7.
39. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, Urowitz M, Gladman D, Fortin P, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1167–76.
40. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J*. 2015:62.